

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N^o 189

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René BLANC

Né le 15 Mai 1906, à Puget-Ville (Var)

L'ÉRYTHÈME NOUEUX

MANIFESTATION

DE PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René BLANC

Né le 15 Mai 1906, à Puget-Ville (Var)

L'ÉRYTHÈME NOUEUX

MANIFESTATION

DE PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oro-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri).. Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOCQUOT	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR.....		QUENU	
HARVIER.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MES GRANDS-PARENTS

In Memoriam

A MA MÈRE

*En témoignage de mon
admiration, de ma reconnais-
sance et de ma profonde affec-
tion.*

A MES FRÈRES

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MES ONCLES
LE DOCTEUR PIERRE MARI
LE DOCTEUR LÉOPOLD GAUZY

En affectueuse reconnaissance.

A MON COUSIN
LE MÉDECIN CAPITAINE PAUL GAUZY

A MES PARENTS

A MON AMI
LE DOCTEUR PIERRE DELIE

*En témoignage d'une amitié
née au sanatorium de Chevilly
et qui depuis n'a fait que
grandir.*

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse. Hommage
de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a guidé dans ce travail. Nous avons eu la joie d'être son externe pendant quinze mois. Nous ne saurions trop lui être reconnaissant de l'enseignement qu'il nous a prodigué et de l'affectueux intérêt qu'il nous a toujours manifesté.

Nous lui renouvelons nos sentiments de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR APERT

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'élève. Qu'il nous permette de lui exprimer ici toute notre profonde gratitude et toute notre respectueuse admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR DUPUY-DUTEMPS

MONSIEUR LE DOCTEUR APERT

MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAUCLAIR

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSÈDES

INTRODUCTION

Si c'est en 1830, que la description de l'érythème noueux fut connue pour la première fois, si dès le début on pencha pour sa nature rhumatismale avec BOUILLAUD et TROUSSEAU, ce n'est qu'une quarantaine d'années plus tard que des observateurs cliniques remarquèrent ses rapports avec la tuberculose.

C'est LALLIER, en France et UFFELMANN, en Allemagne en 1872, qui admirent l'étiologie tuberculeuse de l'érythème noueux. Puis, PONCET en 1902 et son élève PONS qui dans sa thèse de 1905 rangea l'érythème noueux parmi les rhumatismes tuberculeux abarticulaires.

Mais c'est LANDOUZY surtout qui, deux ans plus tard, affirma l'origine tuberculeuse de l'affection et une fois encore ici ses vues furent prophétiques.

« Nombre d'Erythémateux noueux sont logés à la même enseigne que maints pleurétiques, asthmatiques, typhiques, non éberthiens... les uns et les autres étant pour la plupart des tuberculeux frustes, des tuberculeux atypiques. Il importe donc d'étudier par toutes les méthodes de diagnostic les érythèmes

nouveaux dont aucune toxi-infection autre que la tuberculose ne fournirait la raison. »

Les rapports de l'érythème nouveau et de la tuberculose se basaient sur des constatations cliniques, anatomo-pathologiques, biologiques, et bactériologiques.

Mais, bien qu'une quantité importante de travaux ait été consacrée depuis des années à cette question, dans bien des cas les preuves manquaient, dans d'autres les faits étaient difficilement explicables.

Aussi différents auteurs avaient-ils tendance à séparer la maladie contusiforme de la tuberculose, et s'appuyant d'une part sur les très rares cas où la cuti-réaction reste négative, et d'autre part sur l'allure épidémique de certains érythèmes nouveaux : les caractères aigus de la maladie avec angine, phénomènes généraux, phénomènes critiques, considéraient l'érythème nouveau comme une maladie aiguë mais qui favorisait l'éclosion des processus tuberculeux, et rattachable, à ce titre, à la rougeole.

Des travaux récents poursuivis en France dès 1929, par le Professeur LÉON BERNARD et Jean PARAF, puis J. TROISIER et ses collaborateurs, et d'autre part dans les pays scandinaves par différents auteurs, en particulier WALLGREN, conduisent à envisager le problème sous un autre aspect, et ce sera l'objet de cette étude.

L'Erythème nouveau serait dans la plupart des cas un des éléments constitutifs du complexe primaire d'infection tuberculeuse.

CHAPITRE PREMIER

L'ÉRYTHÈME NOUEUX ET LA TUBERCULOSE

Comme nous l'avons dit précédemment les rapports de l'érythème noueux et de la Tuberculose s'appuyaient sur des arguments cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques, et bactériologiques.

LES CONSTATATIONS CLINIQUES :

Un fait important est à noter tout de suite, la rareté de l'érythème noueux chez les tuberculeux et nous verrons plus tard que loin d'infirmier l'hypothèse de l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux, cette constatation s'explique à l'examen des faits récents.

Cependant, on signale quelques cas de coïncidence d'érythème noueux apparaissant chez un tuberculeux avéré et nous signalerons tout de suite l'observation de LÉON BERNARD et PARAFF publiée dans les Annales de Médecine et que RAGONNET rapportait dans sa thèse. « Il s'agissait d'un homme soigné dans notre

service de l'Hôpital Laënnec de décembre 1919 à décembre 1922 pour une tuberculose ulcéro-caséuse du poumon dont l'évolution dura 3 années sous nos yeux. La marche en fut caractérisée, comme à l'ordinaire, par des poussées aiguës qui se répétèrent 5 fois durant ce laps de temps. Chacune de ces poussées fut marquée par l'apparition érythémateuse, dont le parallélisme avec la poussée évolutive ne se manifesta pas seulement par ce singulier et frappant synchronisme, mais encore par l'aggravation progressive de l'érythème lui-même correspondant à la plus grande gravité de chacune des poussées pulmonaires : de maculeux d'abord l'érythème devint papuleux, puis noueux, enfin purpurique.

Or une des nodosités de l'érythème noueux, examinée après biopsie, montra sous le microscope des follicules tuberculeux typiques. »

Une autre observation d'érythème noueux au cours de la tuberculose et l'observation si pleine d'enseignements à plusieurs égards de MM. COSTE et Jean BERNARD publiée récemment à la Société Médicale des Hôpitaux et que nous résumerons ici.

Il s'agit d'une jeune femme atteinte de tuberculose ulcéro-caséuse localisée au poumon gauche. Pneumothorax ; 4 mois après se rallume la température et réapparaît l'expectoration. On constate qu'une bride importante empêche le collapsus et maintient béante une caverne. La section de cette bride est décidée, 8 jours après l'opération, angine,

arthralgies et éruption noueuse typique. 15 jours après une radiographie montre l'intensité du collapsus.

Une autre observation analogue est celle citée par les mêmes auteurs et qui leur a été communiquée par leur collègue BRANDY : « Un homme jeune est atteint d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse à marche rapide. Le pneumothorax s'avère inefficace, on recourt à la phrénicectomie. 5 jours après celle-ci, survient un érythème noueux dont l'apparition coïncide avec une brusque amélioration de l'état pulmonaire qui sera surprenante par sa netteté et sa rapidité. »

Notons enfin cette dernière observation c'est celle de MM. Gobel et SCHUHARDT signalant l'apparition d'un érythème noueux chez un garçon de 16 ans, soigné en sanatorium pour une tuberculose pulmonaire ouverte. L'éruption noueuse survint accompagnée des signes d'aggravation pulmonaire.

Mais ce qu'il faut souligner c'est que ces observations sont à l'état d'unité.

La coïncidence d'une autre manifestation tuberculeuse au cours de l'érythème noueux, survenant brusquement chez un enfant, n'est pas exceptionnelle et, à cet effet, signalons l'observation publiée récemment par le professeur NOBÉCOURT et Paul DUCAS où une kérato-conjonctivite survint en même temps que l'éruption contusiforme chez une fillette de 12 ans.

Mais les faits les plus fréquents sont des observations courantes de tuberculose survenant après l'érythème noueux. La littérature est pleine de ces faits si nombreux qu'ils en deviennent banaux. Ce sont fréquemment des cas de tuberculose aiguë signalés après la maladie noueuse (méningites tuberculeuses, granulies, etc...) :

Observations de MARFAN, de HALLÉ, de HUTINEL, et toutes les observations rapportées par MALLEIN dans sa thèse. BLU dans le travail qu'il a fait dans le service du professeur NOBÉCOURT énumère une série d'observations d'atteinte pulmonaire à la suite d'érythème noueux. Observations de BAUMLER, de KUHN, de CÈHME, de BRAYE.

Pour illustrer ces faits rapportons l'observation publiée par LÉON BERNARD et Jean PARAF de cette jeune femme de 22 ans qui « avait présenté en juillet 1928 un érythème noueux des plus typiques avec 6 jours de fièvre élevée. Après guérison complète ; la jeune fille se maria ; peu après, elle fut prise brusquement, en novembre, de vomissements et céphalée, premier signe d'une méningite tuberculeuse que confirma l'examen du liquide céphalo-rachidien et qui se termina par la mort ».

Nous l'avons dit, ces faits sont extrêmement nombreux, mais ils n'étaient pas une preuve suffisante pour établir d'une façon certaine l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux. Des arguments plus importants ont été tirés des constatations biologiques, et anatomo-pathologiques.

CONSTATATIONS BIOLOGIQUES
ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

Ce sont les réactions de ces malades à la tuberculine. La plupart : 1^o ont une cuti-réaction positive, 2^o une cuti-forte, 3^o enfin cette cuti-réaction a un caractère particulier, elle reproduit la véritable papule d'érythème noueux.

Bien plus, histologiquement les réactions sont les mêmes. L'examen d'un nodule prélevé par biopsie montre qu'il s'agit de l'inflammation œdémateuse des vaisseaux du derme. On trouve de la périvascularité, des cellules fusiformes et des leucocytes.

Dans l'élément jeune, on trouve à la face profonde du derme et dans le tissu cellulaire hypodermique des amas de capillaires dilatés à endothélium épaissi, autour des lymphocytes avec hyperplasie du tissu conjonctif. Matzellen dans le derme.

Dans l'élément plus ancien, en plus de ces lésions on trouve des cellules géantes.

Comme on le voit ces lésions sont banales. MALLEIN fait justement remarquer que ces cellules géantes traduisent une réaction banale du derme. Quoi qu'il en soit, ces faits n'écartent pas l'hypothèse d'une manifestation tuberculeuse. Comme les tuberculides, le lupus érythémateux, l'érythème induré de BAZIN, qui sont inconstamment tuberculeux et ne s'accompagnent pas de lésions nodulaires typiques.

Morphologiquement le nodule obtenu par l'injection intradermique de tuberculine est identique à la nouure érythémateuse et ce fait avait frappé, il y a déjà longtemps, bien des auteurs.

CHAUFFARD et TROISIER faisaient remarquer que, n'était là trace de l'aiguille à injection, il serait impossible de différencier la papule ainsi obtenue des autres éléments constitutifs de l'éruption, et ce résultat ne s'obtient qu'avec l'injection de tuberculine. Les mêmes auteurs ont vérifié ce fait en injectant à leurs malades, dans les mêmes conditions et suivant la même technique différentes substances : du sérum, de la peptone, du sérum glucosé, et jamais ils n'ont obtenu de nouures. Quoique certains auteurs aient voulu infirmer ces résultats, à l'heure actuelle tout le monde est d'accord pour considérer que l'injection intradermique de tuberculine, au cours de l'érythème noueux reproduit la lésion typique de la maladie.

Ces faits pourtant déjà si troublants ne suffisaient point cependant à confirmer l'étiologie tuberculeuse de la maladie contusifforme et on a recherché d'autres preuves.

LANDOUZY pensait l'avoir démontré d'une façon absolue quand en 1913, avec LOEDERICH et Charles RICHEL fils, il trouva au niveau d'une nouure des follicules tuberculeux types et le bacille.

*
* *

Les constatations bactériologiques constituaient,

à n'en pas douter, un argument des plus solides en faveur de l'origine tuberculeuse.

Nous avons signalé précédemment l'observation de ce malade de LÉON BERNARD et PARAF, où des follicules tuberculeux typiques furent trouvés sous le microscope, à l'examen d'une des nodosités prélevée par biopsie.

Mais ces résultats ne sont pas fréquents et, en raison de ce fait, nombre d'auteurs ne leur accordent pas la valeur que LANDOUZY y avait apportée.

A l'heure actuelle on peut retrouver dans la littérature un grand nombre d'observations où la sérosité prélevée par ponction au niveau d'un élément et, soit inoculée aux cobayes, soit cultivée sur milieu spécial de LOEWENSTEIN, n'a donné que des résultats négatifs.

L'observation récente de MM. COSTE et BERNARD, que nous avons relatée, signale que l'inoculation aux cobayes fut négative, l'ensemencement de la sérosité en bouillon T. et sur milieu de LOEWENSTEIN fut également négative.

L'hémoculture est également presque toujours négative. Le premier cas qui amena la tuberculisation d'un cobaye par inoculation intra-péritonéale du sang d'un malade atteint d'érythème noueux, fut celui d'HILDEBRANDT, mais il faut remarquer que dans ce cas il s'agissait d'un sujet tuberculeux chronique et ce fait, ainsi que le fait remarquer MALLEIN, retire toute valeur à ce résultat.

Plus récemment d'autres travaux aboutissent aux mêmes conclusions.

Dans les « archives de Médecine des Enfants » CIBILS AGUIRRE apporte l'observation d'une petite fille de 3 ans atteinte d'érythème noueux typique, sans aucune autre manifestation clinique suspecte de tuberculose, où il fut procédé à l'extirpation d'un nodule dans les conditions les plus absolues d'asepsie.

Par passages successifs aux cobayes, le résultat fut franchement positif à la troisième inoculation.

SAENZ, CHEVALIER, LEVY et COSTIL de l'Institut Pasteur apportaient à la Société de Biologie la relation d'une malade : « en plein accès d'érythème noueux nous avons pu déceler une poussée de bacillémie, dont l'intensité se trouve traduite par la rapidité avec laquelle la tuberculose s'est développée chez le cobaye avec le sang de la malade. Par contre, l'inoculation des lésions cutanées à plusieurs cobayes n'a tuberculisé que lentement et discrètement un seul cobaye sur quatre, ce qui tend à prouver que les taches d'érythème noueux ne contenaient que de rares bacilles virulents. Il y avait un contraste manifeste entre la paucibacillose de la peau et l'intensité de l'infection sanguine. Cette rareté des bacilles dans les lésions cutanées et la fugacité de celles-ci expliquent sans doute que ce n'est que rarement qu'on peut les découvrir à l'examen direct. »

Une observation analogue est celle de ARLOING et DUFOURT où le sang d'un enfant atteint d'érythème

nouveaux tuberculisa le cobaye. Nous l'avons dit, tous ces faits sont exceptionnels, le fait de retrouver dans le sang des érythémateux des éléments tuberculisant l'animal ne prouve pas l'origine tuberculeuse de la maladie noueuse. On sait que des résultats analogues s'obtiennent au cours des maladies aiguës, c'est ce qu'a bien montré le Professeur SERGENT dans un article intitulé « La bacillémie tuberculeuse et les bacilles de Koch de sortie ».

De plus, dans ces derniers temps, les recherches sur la bacillémie tuberculeuse ont pris une extension considérable grâce aux travaux de LOEWENSTEIN, qui en employant une méthode spéciale de culture a trouvé un pourcentage élevé de bacilles dans le sang, non seulement de tuberculeux, mais même dans d'autres maladies dont on n'aurait pas soupçonné jusqu'ici l'origine tuberculeuse.

Il convient de signaler encore les recherches qui ont été faites par VAUDREMER, puis à l'Institut Pasteur par CALMETTE et ses collaborateurs sur le virus filtrant tuberculeux.

Cette découverte a fait penser à certains que l'érythème noueux ne serait pas produit par le bacille de Koch, mais par les formes jeunes ou filtrables de ce bacille. Mais il apparait à l'heure actuelle que de tels faits peuvent être difficilement admis.

D'autres recherches bactériologiques d'un autre ordre, ont été faites par WALLGREN, qui a voulu mettre en évidence le bacille tuberculeux, dans l'estomac des jeunes enfants atteints d'érythème noueux.

Par une technique spéciale il arrive à un pourcentage assez élevé de résultats positifs. Pour lui, ces constatations auraient un réel intérêt, et il en conclut à l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux.

En somme, on considérerait comme très vraisemblable les rapports de la tuberculose et de l'érythème noueux dans la majorité des cas.

Nous venons de montrer que la bacillémie tuberculeuse est exceptionnelle, que par conséquent, il ne s'agit pas d'une manifestation de bacillémie comme LANDOUZY et d'autres auteurs l'ont pensé.

On arrivait donc à ce résultat qu'on était convaincu que l'érythème noueux était lié à la tuberculose mais il était impossible de définir exactement ces rapports.

Nous verrons que les travaux qui ont montré que le plus souvent, l'érythème noueux fait partie du complexe primaire de la tuberculose, permettent d'expliquer les relations existant entre les deux affections.

CHAPITRE II

L'ÉRITHÈME NOUEUX TUBERCULEUX CHEZ L'ENFANT

Pour pouvoir bien poser les éléments de notre discussion il est capital de rappeler comment on groupe les symptômes de l'érythème noueux tuberculeux.

Début. — Il s'agit en général d'un enfant en excellente santé. Les filles sont plus fréquemment atteintes que les garçons. La maladie débute le plus souvent par une angine, et certains auteurs ont tiré de ce signe la conclusion qu'il s'agissait d'une maladie autonome avec énanthème. D'autres au contraire, pensaient que cette angine montrait la nature rhumatismale de cet érythème noueux. En réalité, il faut penser avec Robert DEBRE, que si l'angine est fréquente elle peut être considérée comme un véritable symptôme de la maladie. Puis apparaît la fièvre, le malade se plaint de céphalée, on constate l'état saburral des voies digestives. On pense à une grippe,

à un coryza épidémique, le diagnostic est hésitant. On ne sait rien, jusqu'au moment où apparaît l'éruption noueuse.

Nous ne la décrirons pas, on sait depuis les travaux de SCHOELEIN comment se présente l'éruption. Elle survient en quelques heures, constituée par la nouure, celle-ci tire ses caractères de son apparence et de sa localisation.

Le nodule érythémateux a trois à quatre centimètres de diamètre, il forme une masse inflammatoire enchassé dans le derme et l'hypoderme, isolé ou agminé en plaques de teinte rose ou rouge vif. Elle forme une légère saillie dure et douloureuse, sa consistance est ferme, son bord estompé. Au cours de l'évolution le nodule change de teinte, de rouge vif, il devient violet, puis bleu, puis vert jaune, rappelant ainsi les différentes teintes d'une ecchymose ce qui a fait donner à la maladie noueuse le nom d'érythème contusifforme.

Dans le même temps la consistance du nodule est moins ferme. Il disparaît tout à fait et à son niveau se produit une légère desquamation.

Les nodules sont localisés aux jambes, aux pieds, sur les crêtes tibiales, aux genoux, aux cuisses, sur les fesses, plus rarement sur les membres supérieurs, le tronc est presque toujours indemne. Il y a une symétrie relative. L'évolution se fait par poussées, on assiste à une série d'éruptions successives, on voit ainsi à côté des taches violettes, plus anciennes, des éléments rouge vif récents. L'affection termine

en général son cycle évolutif en une vingtaine de jours.

Elle s'accompagne de symptômes généraux. La température peut s'élever à 38°-39°, parfois elle est moins marquée, plus rarement l'évolution est apyrétique. Le malade se plaint de céphalée, les urines sont rares, il présente quelques troubles digestifs, parfois il y a un peu de diarrhée. L'insomnie est fréquente, l'asthénie est marquée et peut parfois aller jusqu'à l'état typhoïde.

La douleur existe non seulement au niveau des nodules, mais parfois aussi des masses musculaires. Enfin, les articulations sont douloureuses, ces arthralgies sont surtout installées aux genoux, aux pieds, aux poignets. Les douleurs se manifestent à la pression et spontanément, s'accompagnant de gêne dans les mouvements. On n'observe pas de gonflement ni de rougeur périarticulaire. Ces arthralgies disparaissent beaucoup plus rapidement que les nouures, comme aussi bien l'angine érythémateuse du début.

L'étude clinique montre parfois, de petits signes de congestion d'un des sommets pulmonaires et d'engorgement de ganglions du hile. Mais ces renseignements donnés par la clinique sont de peu de valeur à côté de ceux fournis par la radiographie. L'éruption terminée, l'enfant entre en convalescence. En réalité la maladie n'est pas achevée, elle commence. Deux examens capitaux s'imposent : la *cuti-réaction*, la *radiographie*. Nous allons les étudier dans les chapitres suivants et auparavant

nous ferons remarquer que le diagnostic différentiel de l'éruption noueuse se fait avec l'érythème polymorphe et l'érythème induré de BAZIN. On ne confondra pas ce dernier avec l'érythème contusifforme en se rappelant que l'érythème de BAZIN survient en général chez des tuberculeux avérés, presque uniquement chez les jeunes filles, qu'il se manifeste par des plaques épaissies situées au niveau des jambes, que l'affection est chronique, que l'ulcération est possible, qu'elle évolue sans douleur.

Quant à l'érythème polymorphe, il diffère de l'érythème noueux par le siège des lésions, plus fréquentes au tronc, au cou, à la face. On trouve à la fois des éléments érythémateux, papuleux, vésiculeux, dits en cocarde. Mais, il faut signaler qu'entre les deux affections on trouve des formes de transition.

De plus, RAMEL signalait en 1929, que la tuberculose pouvait être fréquemment incriminée dans l'étiologie de l'érythème polymorphe.

Les nodosités rhumatismales de JACQUET et MEYNET seront parfois d'un diagnostic plus difficile, elles sont douloureuses.

Les gommes syphilitiques ont rarement l'aspect ecchymotique, il y a des stigmates de spécificité, l'évolution, et le traitement aideront à établir le diagnostic.

Le purpura rhumatoïde s'accompagne bien aussi d'arthralgies, mais les éléments cutanés sont nettement purpuriques. Encore que l'on doive penser

que l'on peut rencontrer des érythèmes noueux avec éruption intense, comme dans le cas d'érythème noueux récidivant, de L. BERNARD et J. PARAF dont nous avons reproduit l'observation au début, où les nouures apparues lors de la dernière poussée, étaient purpuriques.

Mais la maladie noueuse survenant chez un enfant jusque là en apparence bien portant, s'accompagne d'autres signes d'invasion tuberculeuse : les signes radiologiques et les signes biologiques.

CHAPITRE III

ETUDE RADIOLOGIQUE DE L'ÉRYTHÈME NOUEUX TUBERCULEUX

C'est l'examen capital. Robert DEBRE en a montré toute l'importance ; c'est la radiographie qui permettra seule « de se rendre compte, sinon de la présence, tout au moins de l'étendue et de l'allure de la lésion ».

Ces lésions sont des lésions ganglio-pulmonaires, très typiques, parce que 1^o — On ne voit cela que dans la tuberculose. — Elle permet d'affirmer que c'est une lésion tuberculeuse.

A la radiographie la lésion se manifeste sous la forme d'une large tache assez étendue, homogène, à bords flous de siège parahilaire, le plus souvent unilatéral, siégeant fréquemment à droite. Cette tache n'est pas très opaque, elle peut être très réduite. D'autres fois cette ombre parenchymateuse est plus étendue, arrive jusqu'à la paroi costale. D'autres ombres arrondies sont des ombres ganglionnaires,

hilaires, ou juxta trachéales. Il ne faut pas les confondre surtout chez les tout jeunes enfants avec des taches juxta-cardiaques et sus-cardiaques qui sont des ombres normales et, probablement de nature vasculaire ainsi que CHAPERON et DELHERM l'ont montré.

Ces lésions ganglio-pulmonaires, se voient seules, nous l'avons dit, au cours de la tuberculose pulmonaire de primo-infection. Une preuve absolue de leur nature tuberculeuse a été donnée par un cas, heureusement rare de GERTHER qui a fait une autopsie d'un petit malade qui présentait les images radiologiques que nous venons de décrire. Il a constaté des lésions de pneumonie fibrineuse et au centre quelques nodules tuberculeux.

2° — C'est une lésion de primoinfection tuberculeuse. En effet, si on se reporte aux travaux faits par différents auteurs LÉON BERNARD, DEBRE, PARAF, RIST et LEVEQUE, RIBADEAU-DUMAS et ROLLAND, NOBÉCOURT, KÜSS, GHON, il est prouvé que cette lésion ganglio-pulmonaire est la lésion de primo-inoculation.

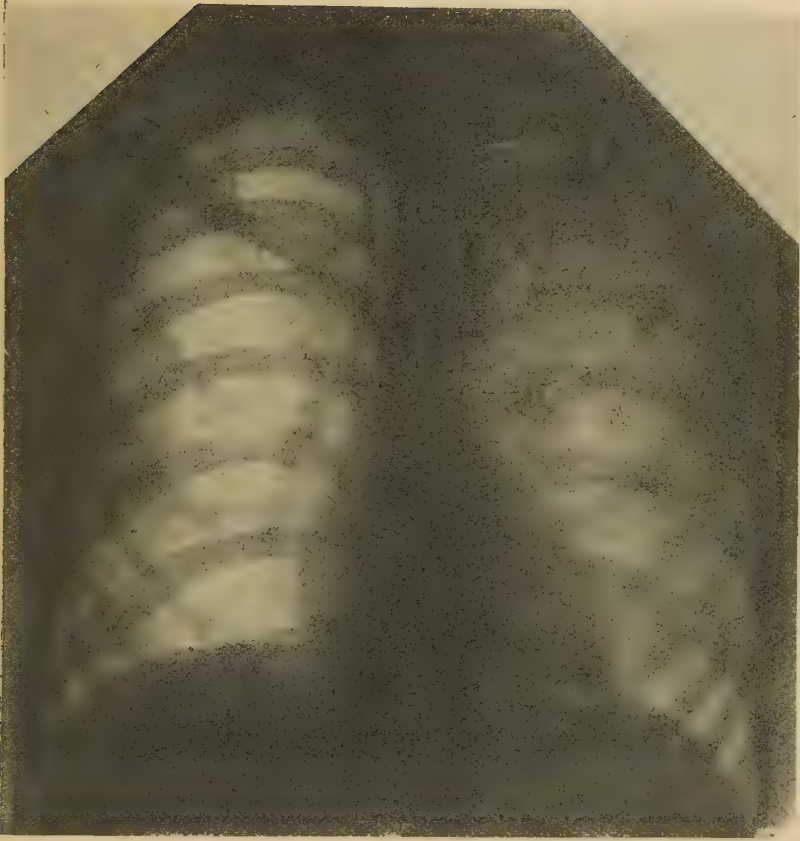
LÉON BERNARD s'exprime ainsi : « Peu importe, un fait émerge inattaquable au-dessus de ces controverses : à la période primaire de la primo-infection, d'emblée une lésion est constante, c'est la lésion ganglio-pulmonaire, caractéristique de ce stade.

« En effet cette lésion est composée de : a) une adénite caséeuse dans la sphère ganglionnaire tra-

chéo-bronchique et hilairé ; *b*) un nodule pulmonaire, qui n'est autre qu'un foyer d'alvéolite, lequel peut dans son évolution ultérieure manifester deux tendances, soit une tendance à la caséification, soit une tendance à la fibrose avec enkystement, et parfois calcification, qui représente le processus de guérison de la lésion. »

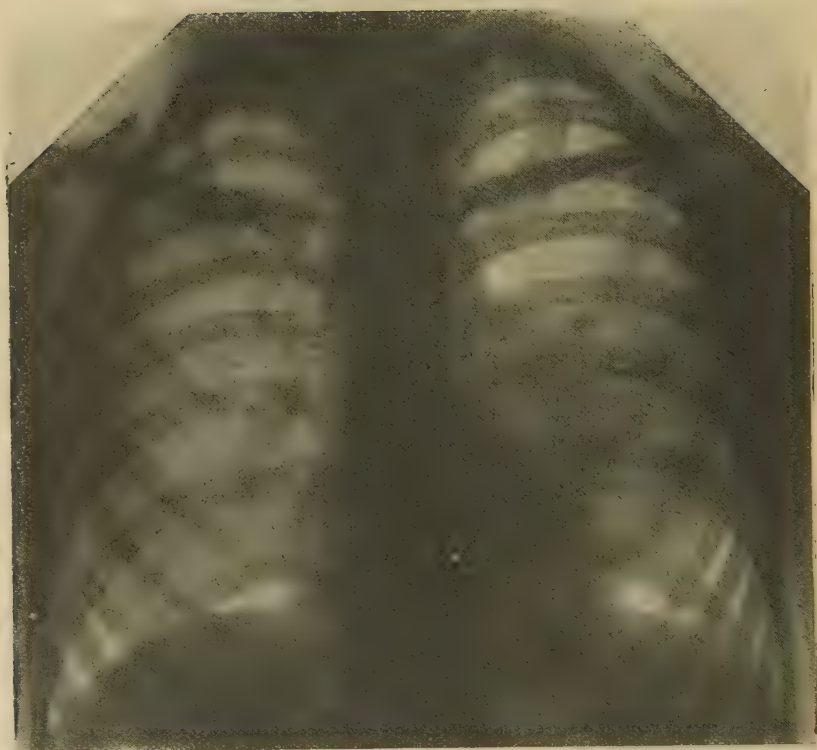
Cette lésion radiologique a été retrouvée par MM. DEBRE et PARAF qui examinaient des enfants séparés dès la naissance de leurs parents tuberculeux. A ce moment la cuti-réaction était négative. Après une période plus ou moins longue, variant de 3 à 5 semaines, l'examen radiologique du thorax de ces enfants présentait l'image typique qui a été définie, tandis que la cuti-réaction était devenue positive.

Les clichés suivants vont nous permettre d'illustrer ces faits.



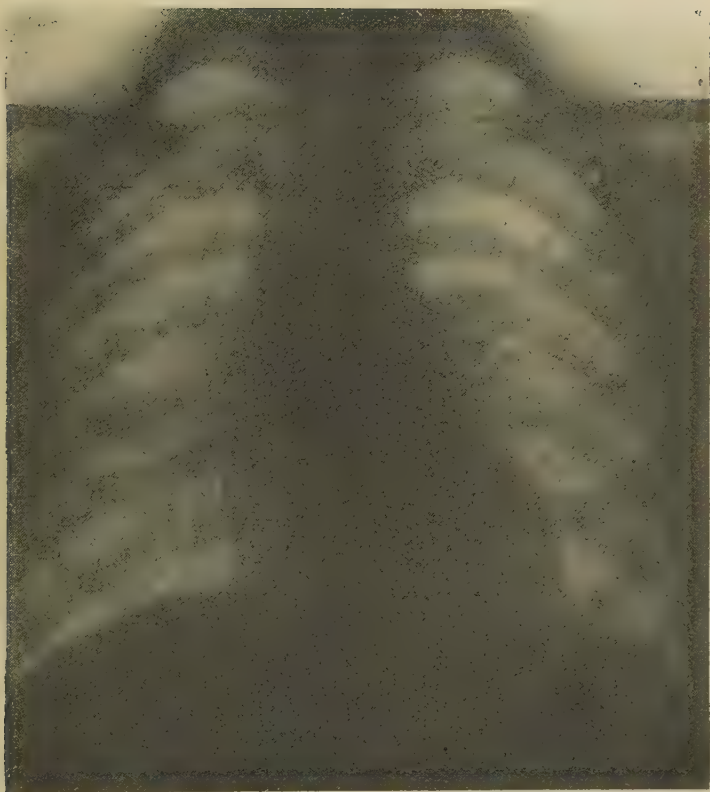
(FIG. 1. — OBS. I.)

Madeline (11 ans). — Ce film montre qu'il existe à gauche un foyer opaque para-hilaire s'étendant vers le sommet et s'accompagnant de réaction pleurale avec obscurcissement dans l'ensemble du champ pulmonaire gauche. — A droite existe très nettement une réaction scissurale visible sous forme d'une ligne horizontale assez large.



(FIG. 2. — OBS. II.)

André (10 ans). — Foyer parenchymateux en forme de champignon dans la région hilare gauche s'étendant jusqu'à la paroi. — Au-dessus ombre arrondie qui peut être interprétée comme une ombre ganglionnaire.



(F.G. 3. — OBS. III.)

Simone (7 ans). — Hile chargé à gauche. — A droite il existe une série de petits foyers opaques et une réaction scissurale et péri-scissurale pleurale.



FIG. 4. — Obs. XI.

Huguette (6 ans). — Ombres parahilaires (hiles chargés) ganglio-parenchymateuses plus accusées à droite avec accentuation de la trame.

CHAPITRE IV

ETUDE BIOLOGIQUE DE L'ÉRYTHÈME NOUEUX TUBERCULEUX

Nous avons vu que l'érythème noueux s'accompagnait d'une cuti-réaction positive : *a)* elle est toujours positive : *b)* positive forte : *c)* reproduisant la lésion type de l'érythème noueux.

Tout ceci n'a rien de particulier, mais il est un fait remarquable, c'est que, dans un certain nombre de cas, et c'est là l'originalité de notre travail, cette cuti-réaction positive apparaît chez les enfants ayant présenté jusqu'alors une réaction négative à la tuberculine.

Et si ces faits n'ont été signalés que d'une façon relativement récente, c'est à la rareté de la pratique de la cuti-réaction qu'on le doit.

La cuti-réaction est en effet, plus fréquemment négative qu'on ne l'avait pensé. Ce fait est certain surtout chez les enfants des classes aisées et J. PARAF signalait que parmi cette catégorie d'enfants, 15 %

seulement avaient, à l'âge de 14 ans, une cuti-réaction positive. Tout dernièrement le professeur SERGENT et KOURILSKY citaient les résultats qu'ils ont obtenus, en pratiquant la cuti-réaction sur 120 stagiaires de première année, par conséquent des jeunes gens ayant en moyenne 20 ans. Sur le nombre, 12 avaient encore une cuti-réaction négative. Donc à Paris, la cuti-réaction est encore fréquemment négative dans l'adolescence et il est intéressant de suivre les résultats qu'elle donne.

Or, chez un certain nombre d'enfants, chez qui la cuti-réaction avait été systématiquement pratiquée, et s'était montrée négative, sont apparus en même temps que l'érythème nouveau les signes de primo-infection tuberculeuse et les résultats positifs de la cuti-réaction. Les observations suivantes vont illustrer ces faits.

OBSERVATION I. (J. PARAF). — Madeleine 11 ans, enfant toujours bien portante, a présenté depuis 4 ans des cuti-réactions toujours négatives, en particulier en mai 1928, la cuti-réaction est négative.

En juillet 1928, après une réaction fébrile forte (entre 38,5 et 39°,5) érythème nouveau typique évoluant en plusieurs poussées.

Dès le deuxième jour de l'érythème, la cuti-réaction est fortement positive, prenant l'aspect d'un placard d'érythème et durant 4 à 5 jours.

La radiographie montre à ce moment (fig. 1) avec une adénopathie médiastine, une réaction scissurale et péri-scissurale pleurale.

En 15 jours, la pyrexie survient et progressivement

l'aspect radiologique s'atténue, l'état général redevient excellent, quand, en novembre, survient un petit épanchement pleural gauche qui guérit également.

OBSERVATION 2. (J. PARAF). — André, 10 ans; enfant toujours bien portant. Une série de cuti-réactions pratiquées a toujours été négative, la dernière en novembre 1927.

En février 1928, survient avec une réaction fébrile marquée un érythème noueux typique. La cuti-réaction fut alors fortement positive. A la radiographie grosse ombre ganglionnaire (fig. 2).

La guérison survient dans les délais normaux et la suite des clichés montre la régression de l'ombre hilare avec apparition de points calcifiés.

L'état général de l'enfant redevient excellent.

OBSERVATION 3. (J. PARAF). — Simone 7 ans. Présente en décembre 1927 des signes d'appendicite subaiguë. Le professeur GOSSET qui voit l'enfant, désire, étant donné l'aspect un peu chétif de l'enfant que l'on élimine toutes probabilités de tuberculose. Nous voyons la fillette avec le Docteur LUYT (de Neuilly). L'auscultation, la radioscopie sont normales; la cuti-réaction est négative.

L'opération pratiquée montre un appendice gros turgescent, le péritoine est normal, guérison rapide. 3 mois après, en mars 1928, érythème noueux typique. A ce moment, la cuti-réaction est positive, la radiographie montre une grosse ombre hilare droite. La guérison survient dans les délais normaux, l'enfant resta plusieurs mois subfébrile. Actuellement tout paraît rentré dans l'ordre et le cliché montre la régression de l'ombre hilare.

OBSERVATION 4. (M. RIST). — Il s'agit d'une jeune fille de 19 ans, deuxième née d'une famille de 7 enfants dont le père médecin et phtisiologue avait, pour sa gouverne, fait

systématiquement des cuti-réactions à la tuberculine à tous les siens.

Cette jeune fille était restée seule à avoir une cuti-réaction négative elle était encore négative au mois de novembre 1932, alors que étudiante en médecine de première année, elle allait pour la première fois fréquenter l'hôpital. Son père ne laissait pas que d'être inquiet et à juste titre, de cette négativité. Aux vacances du jour de l'An 1933, toute la maisonnée fut atteinte d'un de ces coryzas épidémiques fébriles auxquels on donne à tort, selon moi, le nom de grippe. L'étudiante en Médecine fut prise comme les autres, mais chez elle, la fièvre se prolongea quelques jours au bout desquels apparut un érythème nouveau typique. En même temps, l'épreuve à la cuti-réaction devenait positive. Les suites furent des plus bénignes.

OBSERVATION 5. (de M. SERGENT), *in Tuberculosa* 1913).
— Dans le service de M. SERGENT à l'hôpital Saint-Louis, entre le 21 mars 1910 une enfant de 12 ans. Elle présente des lésions syphilitiques secondaires : plaques muqueuses, roséole. Une intradermo-réaction à la tuberculine, pratiquée à ce moment fut négative. Vers le 21 mai, l'enfant est prise brusquement d'un malaise général avec fièvre et douleurs articulaires. Le lendemain, on constate la présence d'un érythème nouveau. On renouvelle l'intradermo-réaction, elle est franchement positive. La fièvre persiste. Quelques jours après, l'enfant tousse et se plaint d'abondantes sueurs nocturnes. M. SERGENT constate des lésions pulmonaires : submatité à la percussion du sommet gauche ; à l'auscultation de ce sommet bronchophonie et respiration soufflante. Un mois après au cours d'une scarlatine cette fillette présente du côté gauche les signes d'un sérieux épanchement pleural. Cette pleurésie guérit mais l'enfant quitte l'hôpital avec une induration du sommet gauche. Voici donc une fillette syphilitique chez qui la tuberculino-

réaction pratiquée, dès l'entrée à l'hôpital, fut franchement négative. Un érythème nouveau apparaît, les réactions à la tuberculine deviennent positives.

OBSERVATION 6. (Professeur L. MORQUIO, in *Presse Médicale*). — Une petite fille de 10 ans qui entra pour la première fois dans le service en 1930, pour crises gastriques précédées d'herpès labial. Cuti-réaction négative. En 1931, cette fillette revient pour la seconde fois avec la même affection. De nouveau cuti-réaction négative. Elle revient encore pour la troisième fois, en juin 1932. Elle reste à l'hôpital 3 mois, d'abord parce que ses crises se multipliaient, plus tard pour un état fébrile que l'on soupçonnait être une fièvre typhoïde. Il existait dans la salle, en même temps, deux malades, avec une bacilliose ouverte. Le 14 septembre cette enfant apparaît avec un érythème nouveau précédé d'une légère rhino-pharyngite. La cuti-réaction devient positive.

L'observation suivante diffère des précédentes en ce sens, que nous ne connaissons pas la réaction à la tuberculine des deux enfants dont il est question, mais étant donné l'âge de ces deux enfants, on est en droit de supposer qu'ils avaient une cuti-réaction négative.

OBSERVATION 7. (Professeur KADRI RACHID pacha). — C'est celle de deux enfants d'une même famille. La sœur aînée de 6 ans et le frère de 3 ans, tous les deux tout à fait bien portants jusque là ; les parents se portent bien, aucune tare bacillaire dans la famille.

On reçoit la visite d'une famille amie avec une servante malade qui toussait ; cette visite dure 5 jours au cours desquels cette servante passe son temps dans la chambre

des enfants, toussant et crachant. Cette femme a d'ailleurs succombé à une phtisie classique deux mois après dans la clinique de la faculté.

Or, une quinzaine de jours après cette visite, les enfants, d'abord le garçon et 5 jours après la sœur, furent atteints d'érythème noueux ; au cours de l'évolution de l'érythème noueux je ne trouvais aucune localisation ailleurs ; je précise particulièrement ce point, parce qu'il est commun dans tous les cas d'érythème noueux classiques de ne constater aucun signe clinique de localisation bacillaire pendant l'évolution de l'affection, au moins au début. (Nous savons qu'il existe cependant dès ce stade des signes radiologiques).

Or, ils ont fini leur courbe d'infection l'un au bout de 12 jours (la fille) et l'autre au bout de 20 à 22 jours. Au bout d'une semaine la fièvre se ralluma chez le garçon pour se prolonger pendant plus d'un an ; durant ce temps il présenta une évolution d'adénopathie trachéo-bronchique, suivie de pleurite périadénique et ultérieurement l'association du tissu pulmonaire avec hépatisation et souffle ; tout cela pour rétrograder lentement au bout d'un an et demi, en laissant un petit noyau de sclérose ganglionnaire.

Quant à la sœur vers la fin de sa courbe d'érythème noueux elle a présenté une hydarthrose du genou droit. Elle a continué à en souffrir pendant près de 5 ans, au cours desquels on a dû lui plâtrer le genou 4 fois ; elle garde encore quelques traces de cette manifestation.

OBSERVATION 8. (Professeur NOBÉCOURT *in Journal des Praticiens*). — C'est un enfant qui présenta un érythème noueux primitif en apparence. La température élevée, faisait par ses allures, songer à une typho-bacillose.

La cuti-réaction qui était négative un mois 1/2 avant s'affirma positive et forte. La radioscopie démontra l'exis-

tence d'une volumineuse adénopathie trachéo-bronchique. Pas de signes d'évolution tuberculeuse.

OBSERVATION 9. — ROTNES relate (*acta dermatovenereologica*) l'histoire intéressante de « 4 sœurs habitant ensemble, deux enfants de 10 et 14 ans et deux adultes de 25 et 27 ans. En l'espace de 5 semaines toutes 4 firent un érythème noueux sans prodromes, ou précédé de troubles légers. La peau des quatre malades était fortement sensible à la tuberculine. Chez les deux enfants la radiographie des poumons montrait l'existence de lésions récentes ; et l'examen fut négatif chez les deux adultes. Une des adultes et une des enfants examinées avant l'érythème noueux avait un Pirquet négatif et un examen radiographique négatif. »

Cette observation est intéressante à plusieurs égards d'abord il y est question d'une adulte présentant une cuti-réaction négative, et nous verrons ultérieurement que ce fait n'est pas exceptionnel. D'autre part, ROTNES signale que dans ce cas la source de contamination était le mari de la sœur aînée qui avait vécu quelque temps à la maison et était mort quelques mois plus tard.

Au point de vue de la durée de l'incubation de l'érythème noueux ROTNES estime qu'elle varie de 4 à 9 semaines. Ces chiffres sont un peu différents de ceux fournis par l'observation de KADRI RACHID où l'incubation dura de 15 à 20 jours.

OBSERVATION 10. — (C. GIERTSEN (Bergen) (*acta medica Scandinavica*) Chez 3 malades, l'absence de tuberculose avait été établie (cuti-réaction négative, image

radiologique normale), peu de temps avant l'apparition d'un érythème noueux. L'auteur considère donc ce dernier et l'infiltration pulmonaire concomitante qu'il a observée comme une manifestation d'infection tuberculeuse primitive.

OBSERVATION 11. — (personnelle) Huguette L... a actuellement 6 ans. Enfant hypotrophique, qui dans sa première enfance a été anorexique sans aucun signe pathologique, mais l'état général qu'elle présentait, les troubles digestifs ont fait pratiquer chez elle de multiples examens. En particulier une série de cuti-réactions a été pratiquée, dont la dernière à la rentrée des vacances en octobre 1934 et qui s'est montrée toujours négative. De même de multiples examens radioscopiques et radiographiques qui ont tous été normaux. C'est dans ces conditions que le 18 janvier l'enfant présente une élévation de température avec petit coryza. Quelques jours après apparaissent les papules typiques d'érythème noueux.

OBSERVATION 12. — (Personnelle) Kal.... Enfant d'origine Russe, 5 ans toujours bien portante. Cuti-réaction il y a 7 à 8 mois négative. C'est dans ces conditions que le 1^{er} février, l'enfant est pris de fièvre avec légère rhinopharyngite. Cet état fébrile dure quelques jours. Le 7 février paraissent au niveau des jambes, des placards typiques d'érythème noueux.

A l'examen aucun signe objectif. L'évolution est normale. L'enfant est actuellement apyrétique.

*
* *

Dans toutes les observations précédentes nous constatons qu'après une période variable apparaissent l'éruption noueuse et la positivité de la cuti-réaction.

Nous insistons sur ce fait que ces symptômes apparaissent à la fin de la période anté-allergique.

La période anté-allergique telle que DEBRE, PARAF et JACQUET l'ont définie, c'est la période qui s'étend entre le moment de la contamination et le moment de l'allergie.

Comme dans les autres affections, l'infection tuberculeuse s'accompagne d'une période d'incubation silencieuse, puis apparaissent les premiers signes de l'invasion : atteinte de l'état général, amaigrissement, état subfébrile. En même temps que s'installe l'allergie tuberculeuse la cuti-réaction devient positive. Cette période anté-allergique ainsi définie, pouvant durer un temps plus ou moins long, n'est pas une simple hypothèse. Sa conception repose sur des faits cliniques et des faits expérimentaux. Différents auteurs, LÉON BERNARD, DEBRE, PARAF, DAUTREBANDE ont étudié cette période et ont montré tant chez l'homme que chez l'animal : qu'à une période anté-allergique longue correspond une contamination à faible dose et une évolution bénigne. Au contraire, à une période anté-allergique courte correspond une contamination à forte dose entraînant elle-même une évolution grave.

L'allergie s'installe d'ailleurs progressivement, elle n'est révélée que par l'étude de l'intradermo-réaction au début avec des doses fortes de tuberculine. Puis, en quelques jours, elle s'établit et est révélée par la cuti-réaction et l'intradermo-réaction à très faible dose de tuberculine.

On a donc le droit de dire que dans les cas que nous avons en vue, et c'est la plus grande majorité des cas d'érythème noueux de l'enfant, l'érythème noueux fait partie du complexe primaire de la tuberculose et est un symptôme de la primo-invasion de la tuberculose chez l'homme.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE DE L'ÉRYTHÈME NOUEUX TUBERCULEUX

A la lumière des faits que nous venons de rapporter et après les études auxquelles nous nous sommes livrés sur l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux il nous paraît légitime de rattacher la maladie contusiforme à une manifestation tuberculino-allergique.

De ces recherches et à l'examen des observations recueillies, nous devons conclure que la fin de la période anté-allergique est une période très spéciale chez le tuberculeux.

Plusieurs facteurs entrent en cause pour réaliser cet état : 1^o toutes les causes pouvant provoquer un affaiblissement de l'état général, et la littérature est pleine de ces observations, ou tantôt l'érythème noueux apparaît une quinzaine de jours après une rougeole, pendant le post-partum ou encore comme dans le cas de notre observation III, après une

opération. Une preuve de l'état très spécial de cette période post anté-allergique nous est donnée par l'observation suivante recueillie par J. PARAF à, l'hôpital des Enfants Malades dans le Service du Professeur NOBÉCOURT.

OBSERVATION 13. — Un enfant, Robert Van Gogh... âgé de 3 ans, entre à la crèche pour troubles digestifs. Son père est tuberculeux et il a eu avec lui des contacts peu intimes. La cuti-réaction est négative à l'entrée et pendant les 4 premières semaines de son séjour. Il a reçu dès son entrée en raison de cas de diphtéries intérieures, 10 c/c de sérum antidiphtérique en injection sous-cutanée. Après 5 semaines, la cuti-réaction est positive et en même temps survient, les jours suivants, une forte éruption sérique (donc tout à fait en dehors des délais habituels et classiques).

Donc nous voyons que le terrain influe sur l'apparition de l'érythème noueux.

2^o Ce facteur n'est pas seul en cause, il existe également un facteur individuel, nous en donnerons pour preuve la curieuse observation de Herbert Koch. Elle concerne l'histoire de trijumeaux, 3 garçons de 3 ans. Erythème noueux typique dont l'évolution fut tout à fait normale, les réactions à la tuberculine étaient peu marquées. La ressemblance entre ces 3 enfants était très nette tant au point de vue de la maladie que de la réaction tuberculinique ou encore des caractères physiques. La couleur de la peau, des cheveux, des iris, était la même. Formes et dimensions du nez, des oreilles et des dents également semblables. L'examen du sang

montra que ces enfants appartenaient tous au groupe sanguin B. Il n'y avait qu'une seule poche des eaux ; il s'agissait donc bien de trijumeaux univitellins.

Cette observation montre que les dispositions héréditaires jouent un rôle dans l'évolution de la tuberculose à côté de l'influence du milieu. Pour ces trijumeaux qui ont toujours vécu ensemble et qui ont été sûrement infectés par la même source et en même temps, H. KOCH admet qu'avec certaines dispositions héréditaires l'infection tuberculeuse se manifeste toujours par l'érythème noueux.

D'ailleurs, la première et la deuxième observation que nous avons citées précédemment concernent le frère et la sœur.

L'observation 7 est celle de deux enfants d'une même famille, la sœur aînée de 6 ans, le frère de 3 ans.

L'observation de ROTNES relate le cas d'érythème noueux survenant dans le même temps chez 4 sœurs. WALLGREN cite également des épidémies d'érythème noueux survenant souvent dans des famille de tuberculeux.

André GENDRON citait le cas d'érythème noueux se manifestant à quelques jours d'intervalle chez 4 enfants d'une même famille en contact avec le frère aîné âgé de 16 ans, atteint d'une tuberculose pulmonaire ouverte. Deux des enfants présentèrent par la suite un incident pulmonaire, les deux autres avaient une cuti-réaction fortement positive à la tuberculine.

Il faut rapprocher de ces faits d'autres observations

relatant des cas de petites épidémies d'érythème noueux, cas où l'on voit dans une chambrée d'une même caserne l'apparition successive chez plusieurs jeunes recrues la maladie noueuse. Nous devons admettre pour expliquer ces faits qu'il s'agit de jeunes hommes d'origine rurale, jusque-là indemnes de toute atteinte tuberculeuse et soumis à la même source de contamination, dans des conditions physiques souvent précaires. On avouera que se trouve ainsi réalisé les circonstances nécessaires à l'apparition d'un érythème noueux. Rapprochons également de ces faits la relation apportée par LEDOUX (de Besançon) dans la Revue de Médecine, d'une petite épidémie d'érythème noueux atteignant successivement 4 jeunes filles élèves sage-femme de la Maternité.

3^o. M. PARAF nous a cité le fait suivant dont il a été témoin.

Un médecin de Saintes, qui pratiquait des injections systématiques de B. C. G. à des enfants, dont il avait au préalable vérifié la négativité de la cuti et l'intradermoréaction à la tuberculine, a observé, chez l'un d'eux, l'apparition de papules typiques d'érythème noueux en même temps que les réactions tuberculiques devenaient positives. Donc presque expérimentalement, l'injection d'un bacille non pathogène mais allergisant, a déterminé l'apparition de la maladie noueuse.

Nous pouvons donc considérer l'érythème noueux comme une manifestation allergique cutanée de la

primo-infection tuberculeuse, qui ne survient d'ailleurs que dans des conditions particulières de sensibilisation allergique.

D'ailleurs les facteurs qui agissent sur la réaction cutanée à la tuberculine, agissent également sur l'apparition de l'érythème noueux. Dans un cas, nous avons avec M. PARAF fait irradier avec des rayons ultra-violets le bras d'un enfant, dès l'apparition des premiers nodules érythémateux, en prenant toutes les précautions nécessaires pour que l'autre bras et les jambes ne soient point irradiés. Alors que dans les heures qui ont suivi de nouveaux nodules sont apparus sur l'autre bras et sur les jambes, ce bras est resté vierge de toute éruption.

Les mêmes faits ont été confirmés par WORINGER.

CHAPITRE VI

L'ÉRYTHÈME NOUEUX DE L'ADULTE

Chez l'adulte la question de l'Erythème noueux est plus complexe.

Il peut s'agir soit d'un tuberculeux évident, comme dans les observations citées au début de cette étude de LÉON BERNARD et PARAF, de COSTE et Jean BERNARD.

Ou bien encore ce peut être un adulte qui, en pleine santé apparente, fait un érythème noueux.

Il semble que ces derniers cas, puissent rentrer dans le cadre de l'érythème noueux de l'enfant et réaliser la primo-infection tuberculeuse de l'adulte.

Non seulement il n'est pas rare de rencontrer des adultes totalement indemnes de toute atteinte tuberculeuse, dans les pays relativement vierges de cette affection, ainsi que les auteurs Scandinaves l'ont souvent relaté ; mais encore on peut retrouver chez nous de pareils faits, tels ceux qui ont été rapportés par Jean TROISIER et ses collaborateurs en 1933. Son élève NICO lui a consacré sa thèse,

Tout récemment VAUCHER, STRAUSS, et SCHNEEGANS ont rapporté des faits analogues ; ils ont eu l'occasion de suivre 3 adultes jeunes dont ils avaient vérifié la négativité de la cuti-réaction et qui présentaient quelque temps plus tard, les signes radiologiques de la primo-infection tuberculeuse. La cuti-réaction devenait par ailleurs fortement positive.

D'autre part, ces auteurs signalent qu'ils ont pratiqué systématiquement des cuti-réactions sur 232 étudiants de la Faculté de Médecine de Strasbourg. Sur ce nombre, 69 ont été négatives. Un mois plus tard pratiquant la même réaction sur 41 des étudiants dont la cuti avait été négative, ils obtinrent 11 cas positifs et 5 douteux.

Chez des étudiants en médecine de deuxième année, n'ayant pas encore fait de stage hospitalier, ils trouvèrent environ 15 % de cuti-réaction négative.

Nous allons reproduire les observations de TROISIER, BARIETY, MONALDI et NICO.

OBSERVATION 14. — Agui... (Antoine), 18 ans, vendeur d'une maison d'alimentation entré le 27 octobre 1932 avec des signes d'imprégnation bacillaire (asthénie, sueurs, amaigrissement).

Originaire des Basses-Pyrénées, d'une famille saine : 5 sœurs et deux frères, il habite Paris depuis deux ans.

Début progressif, après un contact de 3 mois dans un dortoir, où le voisin de lit toussait et crachait. Examen général : Négatif (sauf une diminution légère de la respiration au sommet gauche). en novembre cuti- : érythème de

4 millimètres sans induration. VERNE : 77 ; sédimentation 16 millimètres. Amélioration clinique et biologique jusqu'au 26 novembre. 26 novembre température progressivement ascendante. 3 décembre érythème nouveau typique. Cuti : vésiculeuse. Sédimentation : 20 millimètres. Hémoculture LOEWENSTEIN : négative, deuxième amélioration définitive. Sortie : le 29 décembre 1932. Revu le 17 juin 1933. État général bon. Examen : négatif. Cuti encore vésiculeuse. Verne : 18. Sédimentation 7 millimètres ; revu le 25 septembre. Bonne santé. Examen négatif. Cuti forte, mais en régression. Mantoux 1/1000 très net.

Les radiographies répétées nous ont permis de voir se constituer un complexe primaire hilair gauche persistant encore à l'heure actuelle.

OBSERVATION 15. — Aym... (Germaine); jeune mère de 22 ans, employée de commerce, entre le 31 octobre 1932 atteinte depuis 6 jours d'un érythème nouveau typique. Née à Paris, qu'elle n'a plus quitté depuis 10 ans. Antécédents personnels : un épisode pneumonique d'allure traînante à l'âge de 11 ans 1/2 de nature indéterminée. Pas de contagion retrouvable. Accouchement gémellaire 5 mois auparavant. Examen : négatif, sauf respiration un peu soufflante au sommet droit. Le 8 octobre : température : 38,7. Radiographie : lésion ganglio-hilaire droite énorme, véritable champignon. Le 2 novembre : Mantoux au 1/1000 : après 24 heures, papule, 8 millimètres rouge vif, induration marquée. Quelques jours après phlyctènes.

Hémo LOWENSTEIN : négative. Deuxième poussée d'érythème nouveau le lendemain le 24 novembre, 2^e Mantoux très positif mais pas vésiculeux. 3^e et 4^e Mantoux très positif mais pas vésiculeux. Sort le 29 décembre avec état général satisfaisant.

OBSERVATION 16. — Ta... (Raymonde), 20 ans, originaire des Hautes-Alpes, est entrée le 21 avril 1932 avec un syndrome infectieux à début brutal. Quelques jours après l'entrée de cette femme enceinte de 5 mois $1/2$, adénite aiguë sus-claviculaire gauche à caractère fluxionnaire bientôt suivie d'une localisation symétrique. Régression spontanée en quelques jours, sans fistulisation. Porte d'entrée introuvable. Phase thermique irrégulière entre 37 et 39. Cuti : vésiculeuse, très indurée, rouge vif après 24 heures. 12 jours après l'entrée dans le service érythème nouveau typique avec nouvelle poussée thermique (jusqu'à 40). Radiographie : lésion ganglio-hilaire droite très nette, pas de lésions anciennes. Hémogramme LOWENSTEIN : négative. Culture de la sérosité d'un élément nouveau : négative (20 mai) (30 mai). 2^e cuti encore vésiculeuse mais moins étendue (24 mai) ; la malade après un séjour à la maternité de l'hôpital, revient dans le service ; 3^e cuti positive mais banale. Radiographie, même image de champignon. Le 9 juillet : phlegmatia, bientôt double. Sort le 31 août de sa propre initiative.

OBSERVATION 17. — M^{lle} Lan... (Blandine), 26 ans, cuisinière entrée le 19 décembre 1932 avec un érythème nouveau durant depuis 8 jours originaire des Côtes du Nord (près de Loudéac). A Paris depuis 1 an et demi environ. Antécédents : Coryzas et angines, pas de tuberculeux ni dans son entourage. Début progressif par angine rouge banale puis, myalgies et érythème nouveau typique. Examen général ; négatif. Radiographie : lésion ganglio-hilaire gauche et latéro-trachéale droite. Hémogramme LOWENSTEIN : positive. Cuti puis Mantoux $1/1000$: négatifs (répétés). Amélioration parallèle de la température, du poids et des réactions biologiques, mais sensibilité tuberculinique très faible, décelée seulement par l'intradermo avec 10 mill. de tuberculine (0 gr. 01) en solution au $1/10$. Sortie le 4 mars 1933, séjour

en famille de 4 mois. Revue le 28 mars 1933 ; jusqu'au 23 avril, l'amélioration continue (clinique et biologique) nous l'envoyons au sanatorium d'Angicourt. Revue le 6 juillet 1933 : état satisfaisant. Examen : radiographie : lésion hilare en régression. Mantoux : 0, milligramme 1 1 mlg. et 10 mlg. résultats négatifs (Dr FAY à Angicourt). Revue en septembre et octobre 1933 au cours de son séjour à Angicourt. État général satisfaisant, malgré une perte de poids d'environ 2 kilogrammes et une inappétence assez marquée.

Radiographie : nettoyage radiologique total. Tests cutanés, vérifiés avec tuberculine Pasteur ; la tuberculine italienne donne le même résultat (réactivité faible à 10 mlg.) avec peptone intra-dermique : 0 après irradiation ultra-violet : 0 ; mais vaccin jennérien en cuti : + Amélioration légère de la courbe de poids. Retour à Angicourt, où toutes les épreuves ont été négatives (crachats, cobayes).

Dans tous ces cas, l'apparition de l'érythème noueux se produit dans les mêmes circonstances et sous les mêmes influences que l'érythème noueux de l'enfant.

Dans d'autres cas, la discussion est plus délicate car on ne retrouve pas ces antécédents de primo inoculation.

Plus complexes encore sont les cas, où l'érythème noueux survient chez des tuberculeux évidents. A ce sujet nous reprendrons l'observation de MM. COSTE et Jean BERNARD, que nous avons déjà relatée et qui nous servira de base de discussion.

On peut penser que d'une part il y a eu des variations, des modifications de l'allergie. Celle-ci, ayant

baissé à la suite de circonstances spéciales, on peut admettre, que reprenant un certain taux, le sujet se trouve dans la même situation que l'enfant.

D'autre part, il faut faire remarquer que les réactions allergiques ne sont que la résultante de deux facteurs : le terrain et le bacille. Et dans certains cas, en particulier celui de COSTE, il semble que la dose bacillaire ait été importante. Car, ainsi que le fait remarquer l'auteur lui-même, l'importance du collapsus « d'un moignon pulmonaire creusé d'une large caverne, a projeté dans la circulation des bacilles et des poisons tuberculeux déterminant des manifestations allergiques diverses. Que les phénomènes allergiques aient joué ici un grand rôle, tout dans le tableau clinique le proclame en effet : et la brutalité et la violence des accidents et les arthralgies, et la lésion même de l'érythème contusifforme et surtout cette néphrite hémorragique azotémique, fluxionnaire et résolutive ».

Or, au cours d'expériences déjà anciennes faites sur le phénomène de KOCH, et en particulier les très belles recherches de M. le Professeur BEZANÇON et PHILIBERT ont montré que ces deux facteurs intervenaient : la dose de bacilles et l'allergie.

Ces deux facteurs jouent en sens inverse et ces auteurs ont prouvé que pour obtenir un phénomène de Koch typique, il fallait avoir, ou une forte allergie avec une quantité relativement petite de bacilles à injecter, ou une allergie plus faible mais avec une grosse quantité de bacilles.

Donc, dans l'observation de COSTE les deux facteurs ont agi ; d'une part, malade à l'état général profondément atteint, à allergie atténuée et de l'autre une dose considérable de bacilles.

Sans doute cette discussion se développe sur un terrain plus fragile que chez l'enfant, mais il nous paraît légitime de penser que dans ces cas là, l'érythème nouveau provient d'une modification de l'allergie

Ces deux facteurs nécessaires à l'apparition de la maladie nouvelle : abaissement de l'allergie, décharge massive de bacilles, sont rarement réalisés. Cela explique le peu de fréquence de l'érythème nouveau chez les tuberculeux dans les sanatoria, en particulier.

JACQUEROD (de Leysin) signale que sur un nombre élevé de tuberculeux il n'a jamais rencontré en 15 ans, d'érythème nouveau. Nous-mêmes avec notre ami, le Docteur DELIE, n'en n'avons jamais vu aucun cas dans le sanatorium où nous nous trouvions et où nous avons eu l'occasion de suivre 600 jeunes tuberculeuses.

On peut s'expliquer aussi pourquoi les antécédents d'érythème nouveau, sont si exceptionnels, chez les tuberculeux pulmonaires. Comme les autres manifestations de la tuberculose de l'enfant : ou bien l'érythème nouveau est suivi rapidement d'une évolution tuberculeuse fatale (méningites, granulies, etc...) ou comme c'est le cas le plus fréquent, le complexe primaire, qui s'est accompagné d'un puissant état d'allergie a été suivi d'un état d'immunité forte.

Soumis aux réinfections endogènes ou exogènes, le malade résistera plus facilement qu'un autre.

On voit donc que loin de constituer un argument contre l'étiologie tuberculeuse de l'érythème noueux, comme ont essayé de le démontrer le professeur DEMIEVILLE, son assistant GUEISSAZ ou JACQUEROD, ces faits renforcent notre opinion sur l'origine tuberculino-allergique de l'érythème noueux.

Il nous paraît donc légitime de conclure de cette étude que l'érythème noueux est une maladie tuberculeuse, qui survient dans l'immense majorité des cas comme la manifestation de la primoinfection de l'enfant et de l'adulte.

Quant aux faits incontestables d'érythème noueux survenant chez des enfants ou des adolescents avec cuti-réaction négative et restant négative, faits indéniables d'ailleurs, il nous apparaît qu'il faut les séparer de la maladie noueuse, comme on sépare les éruptions zostérisiformes du zona, les éruptions scarlatineuses ou morbilliformes de la scarlatine et de la rougeole.

Ces éruptions apparaissent dans des conditions très particulières, ou bien il s'agit d'un érythème noueux survenant au cours d'une septicémie à méningocoques, à streptocoques, à pneumocoques, comme la littérature en contient de nombreux cas, telle l'observation déjà ancienne de SABOURAUD ; celle de SACQUÉPÉE, qui en 1921 présenta à la Société Médicale des Hôpitaux, l'observation d'un malade atteint d'érythème noueux classique, com-

pliqué toutefois d'une éruption zostériforme, l'hémoculture permet de mettre en évidence le pneumocoque.

Dans d'autres cas, il s'agit d'érythèmes rhumatismaux ou bien de formes de passage avec l'érythème polymorphe, enfin on a signalé des cas d'érythème noueux survenant au cours d'une crise de paludisme, ou plus souvent encore au cours de la syphilis.

Ces associations d'érythème noueux et de la syphilis ont été signalées le plus fréquemment. Mais nous trouvons dans de telles observations des cas ou après l'érythème noueux des signes manifestes de tuberculose sont apparus.

De tels faits ont été rapportés par CHAUFFARD et Mlle LE CONTE. Nous reproduisons dans l'Observation V, un cas identique signalé par SERGENT. Enfin, tout récemment Charles FLANDIN, a publié une observation très intéressante résumée ainsi : « Au cours d'un traitement arséno-bismuthique institué à propos d'une syphilis récente, l'état général du malade fléchit et une cortico-pleurite tuberculeuse se développe insidieusement en même temps que se forme un abcès bismuthique de la fesse. Sur ce terrain particulier évolue un érythème noueux avec, au début, cuti-réaction à la tuberculine. » Après l'amélioration de l'état général la cuti-réaction était devenue positive.

Dans tous ces cas, on peut penser que la syphilis, comme de même d'autres maladies aiguës intercurrentes, a fait varié l'allergie tuberculeuse, et a

permis l'apparition d'une maladie noueuse jouant le rôle de « maladie déclenchante ».

D'ailleurs nous pensons que dans les cas que l'on trouve dans la littérature et où l'étiologie de l'érythème noueux est attribué à une affection autre que la tuberculose, on peut se demander si bien souvent la tuberculose n'était pas en cause.

En effet dans bien des observations les examens biologiques et radiologiques n'ont pas été pratiqués. Nous n'en voulons pour preuve que cette affirmation de DUFOUT qui, cherchant systématiquement la tuberculose chez tous les érythémateux noueux qu'il a examinés depuis 10 ans, a déclaré l'avoir toujours rencontrée.

Dans d'autres cas comme les observations de WALLGREN et les deux cas de H. KOCH, on ne retrouve pas l'énumération des faits que nous avons signalés, si caractéristiques de la maladie noueuse. Fièvre, angine, distribution de l'éruption (dans deux observations l'érythème noueux était apyrétique).

CONCLUSIONS

1^o L'Erythème noueux de l'enfant typique, classique est une manifestation de la primo-infection tuberculeuse. Elle survient à la fin de la période anté-allergique et accompagne les autres signes généraux, radiologiques et biologiques du début de l'infection tuberculeuse.

2^o Chez l'adulte l'érythème noueux est tantôt également une manifestation de la primo-infection tuberculeuse, tantôt survenant chez le tuberculeux avéré, elle traduit les variations de l'allergie tuberculeuse sous l'influence souvent, d'une infection secondaire ou d'une décharge bacillaire massive.

3^o A côté de ces érythèmes noueux, il faut distinguer dans un certain nombre de cas des éruptions noueuses, qu'on peut généralement rattacher à une infection générale où à une intoxication.

4^o Au point de vue thérapeutique l'enfant atteint d'érythème noueux doit être considéré comme un tuberculeux et rigoureusement soustrait aux surinfections et placé dans les conditions hygiéniques favorables à la consolidation de son immunité.

VN : *Le Doyen*
ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse*
BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING et DUFOUT. — Contribution de la pathogénie de la typho-bacilliose pure accompagnée d'érythème noueux, *Lyon Médical*, 1930.
- ARBORELIUS. — Erythème noueux chez l'homme adulte (*Acta medica scandinav*, 31 mai 1927).
- E. APERT. Maladies des Enfants.
- G. ARAOZ ALFARO. — Erythème noueux et Tuberculose (*Arch. Lat.-Am. dePediatria*, nov. 1925).
- LÉON BERNARD. — Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaire.
- LÉON BERNARD et Jean PARAF. — L'Erythème noueux manifestation de Primo-infection tuberculeuse (*Annales de médecine*).
- LÉON BERNARD et Jean PARAF. — Les formes curables de la tuberculose évolutive du nourrisson.
- BOHUSTED. — *Dermatologische Wochenschrift*, juillet 1933.
- André BRAYE. — Tuberculose et Erythème noueux (*Thèse de Paris*, 1913).
- H. BLU. — Considération clinique sur l'Erythème noueux chez l'enfant (*Thèse de Paris* 1932).
- BEZANÇON et PHILIBERT. — Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la tuberculose (*Journal de médecine française*, 1910).
- J. BROCK. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, juillet 1933.
- J. COMBY. — L'Erythème noueux chez les enfants. *Archives de médecine des Enfants*, juin 1923.
- CALBORQ. — Rapports de l'Erythème noueux avec l'adénopathie trachéo-bronchique.
- CIBILS AGUIRRE. — L'Étiologie tuberculeuse des Erythème noueux (*La Prensa medica argentino*, 2 mai 1933).

- CIBILS AGUIRRE. — Vérification expérimentale de l'Étiologie tuberculeuse de l'Erythème noueux (*Archives de médecine des Enfants*, septembre 1933).
- A. CHAUFFARD. — L'Erythème noueux (*Monde médical*, 1^{er} juillet 1923).
- CHAUFFARD et Jean TROISIER. — *Bulletin soc. méd. des hôpitaux* 1909.
- F. COSTE et J. BERNARD. — L'Erythème noueux et néphrite après section de brides chez une tuberculeuse. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 14 décembre 1934.
- DUPERIE. — Erythème noueux et tuberculose (*Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1923).
- R. DEBRE et P. RENARD. — De la nécessité de radiographier le thorax des sujets atteints d'Erythème noueux. *Monde médical*, septembre 1932.
- E. FEER. — Sur l'Étiologie de l'Erythème noueux (*Schweizerischen medizinischen Wochenschrift*, 1926).
- Ch. FLANDIN-G. POURNEAU-DELILLE et P. AUZEPY. — Erythème noueux au cours d'une cortico-pleurite tuberculeuse et d'un abcès bismuthique de la fesse évoluant simultanément (*Soc. méd. des hôpitaux*, 21 décembre 1934).
- A. GEUDRON. — Épidémie d'Erythème noueux dans une famille de tuberculeux, trois cas d'Erythème noueux et un cas d'éruption miliaire (*Soc. méd. des hôpitaux*, 16 mars 1920).
- A. GEUDRON. — Épidémie familiale d'Erythème noueux et de miliaire (*Soc. méd. des hôpitaux*, 11 novembre 1921).
- E. GUEISSAZ. — Un cas d'Erythème noueux tuberculeux. *Bul. méd.* 1923.
- E. GUEISSAZ. — L'Erythème noueux dans le post-partum : étude sur la porte d'entrée de l'agent infectieux. (*Revue médicale de la Suisse Romande*, nov. 1922).
- GIERTSEN. — *Acta medica Scandinavica*, avril 1934.
- GOBEL et SCHUHARDT. — *Zeitschrift für Tuberculose*, 1933.
- HARALD ERNBERG. — Das Erythema nodosum, seine Natur und seine Bedeutung (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1921).
- HAMBRO. — *Acta tuberculosa Scandinavica*, 1927.

- HERBERT KOCH. — *Erythema nodosum Die extra pulmonale tuberkulose*, 1926.
- HERBERT KOCH. — Apparition simultanée d'Erythème noueux chez des trijumeaux. (*Klinische Wochenschrift*, août 1934).
- A. LEUDON. — Erythème noueux (*British Medical journal*, avril 1925).
- KADRI RACHID PACHA. — Erythème noueux et Tuberculose. (*Presse médicale*, 28 avril 1926).
- H. P. KLOTZ. — L'Erythème Noureux, *l'Avenir médical*.
- LAEDERICH et Ch. RICHET fils. — L'Erythème noueux bacillo tuberculeux (*Revue de la tuberculose*, 1920).
- LANDOUZY et LAEDERICH. — *Bull. académie de médecine*, juillet 1908.
- E. LEDOUX (de Bezançon). — La pathogénie de l'Erythème noueux *Revue de médecine* 1923.
- LESNE-BOQUIEN et GUILLAIN. — Le pronostic éloigné de l'Erythème noueux (*Arch. méd. des enfants*, 1933).
- E. MALLEIN. — L'Erythème noueux. Thèse, Paris 1910.
- MARFAN. — *Presse médicale*, juin 1909.
- L. MORQUIO. — Erythème noueux et tuberculose. *Presse médicale*, 14 mars 1934.
- RUDOLF MASSINI. — *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, juillet 1927.
- NICO (P.). — Sur la primo-infection tuberculeuse de l'adulte. (Thèse, Paris 1934).
- NOBECOURT. — L'Erythème noueux chez l'enfant. *Progrès médical* 1922.
- NOBECOURT et P. DUCAS. — Erythème noueux et conjonctivite phlycténulaire (*Presse médicale*, 4 août 1934).
- PROKOPTCHOUK (A. Z.) — L'Erythème noueux et la tuberculose. (*Rousskaïa Klinika*, 1925).
- ROTNES. — L'Etiologie tuberculeuse de l'Erythème noueux (*Acta dermato venereologica*, décembre 1933).
- SACQUÉPÉE. — Erythème noueux au cours d'une septicémie à pneumocoque. (*Soc. méd. des hôpitaux*, 25 nov. 1921).
- SILVIO de STEFANO. — *La Pédiatria*, novembre 1919.
- SAENZ. CHEVALLIER. LÉVY-BRUHL et L. COSTIL. — Sur la présence du bacille de Koch virulent dans les lésions cutanées

et dans le sang d'un malade en plein accès d'Erythème noueux.
(Com. à la soc. de Biologie).

SERGENT. — Tuberculose et Erythème noueux (*Tuberculose*, 1913).

SERGENT. — La bacillémie tuberculeuse et les bacilles de Koch de sortie, vue par un clinicien. (*Le Monde médical*, octobre 1932).

TROISIER, BARLETY, DE SANCTIS MONALDI et NICO. — La primo-infection tuberculeuse chez l'adulte. 4 cas de typho-bacillose bénigne avec Erythème noueux et complexe primaire radiologique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 nov. 1933.

TROISIER, BARIETY, de SANCTIS MONALDI et NICO. — La Primo-infection tuberculeuse chez l'adulte. Ses fondements anatomiques et biologiques, ses formes cliniques : la typho-bacillose bénigne avec Erythème noueux (*Annales de Méd.* juin-juillet 1934).

UFFELMANN. — *Deut. Arch. f. Klin Med.* t. X, 1872.

VAUCHER. STRAUSS et SCHNEEGANS. — La Primo-infection tuberculeuse chez l'adulte. (*Société médicale des hôpitaux de Paris* 14 décembre 1934).

A. WALLGREN. — Considérations sur l'Erythème noueux (*Acta Pædiatrica*, 1926).

A. WALLGREN. — Sur la valeur diagnostique de l'E. N. (*Revue française de Pédiatrie*, décembre 1929).

ARVID WALGREN. — Tubercle Bacilli in Children With Erythema Nodosium. *American Journal of Diseases of Children*, avril 1931.

M. P. WORINGER. — Erythème noueux familial. *Soc. méd. hôpitaux*, 15 mai 1933.

ZOELLER et COUDRAY. — Erythème noueux et tuberculose. *Soc. méd. hôpitaux de Lyon*, 1923.

174.01